
NOVE SPOZNAJE U PATOFIZIOLOGIJI INTERVERTEBRALNOGA DISKA I DISKOGENE BOLI

Zdenko Kovač

Odjel za eksperimentalnu onkologiju i patofiziologiju,
Klinika za onkologiju, KBC Zagreb

Degenerativne bolesti su raznolika skupina stanja u kojima je „postupno smanjenje reaktivnosti dominantno obilježje“, a mogući uzroci i mehanizmi bolesti ne čine „zaokruženu etiopatogenetsku sliku“ (1,2). Načelno, degenerativne bolesti imaju kroničan katabiotički tok, dugu subkliničku prikrivenu nedostatnost sa smanjenom djelatnom pričuvom te očitovanu dekompenzaciju. Rastuće smanjenje reaktivnosti organa/funkcijskog sustava u degenerativnim bolestima slično je katabiotičkim učincima drugih kroničnih bolesti koje imaju jasnu etiopatogenezu (primjerice, tuberkuloza, infekcija HIV-om, itd) (2). Za razliku od njih, u degenerativnim bolestima nisu se jasno iskristalizirali mehanizmi održavanja prevage katabiotičkih nad anabiotičkim procesima.

U diskogenoj boli i degeneraciji diska uz upalne, citokinske, nutritivne, vaskularne i acidobazične mehanizme i sudjeluju i drugi etiopatogenetski čimbenici i procesi, na što upućuju klinički i različiti eksperimentalni modeli. Njihovo razmatranje može doprinijeti cjelovitu razumijevanju etiopatogenetske naravi bolesti.

Produžen boravak astronauta u mikrogravitacijskome polju dovodi do disfunkcija verterbo-vertebralnoga segmenta, simptoma boli i ukočenosti te smanjenja fiziološke lumbalne lordoze (3). Astronauti imaju 2,8 puta veću učestalost spondilolisteze u odnosu na kontrolu, 43 % njih ima bol u donjim leđima (3,4). Biomehanička svojstva mišjih intervertebralnih diskova u mikrogravitaciji se značajno mijenjaju u lumbalnome, a ne u repnome dijelu kralješnice (5). Pri hipergravitacijama (s dodatnim G silama) u avijaciji ubrzava se degeneracija diskova vratne kralješnice pilota (6). U animalnom modelu produžene hipergravitacije u diskovima se de novo inducira izražaj metaloproteinaza MMP-1 i MMP-3, te njihova inhibitora TIMP-1, a istodobno je povećana prevalencija apoptoze stanica (7).

Duge nekodirajuće RNA (lncRNA, prema engl. long noncoding RNA) veličine >200 nukleotida te mikroRNA (veličine <200 nukleotida) mogu na transkriptomskoj razini doprinositi degeneraciji diska (8). miRNA-143 potiče apoptozu

stanica nucleosa pulposusa, a inhibitor te miRNA-e ima zaštitni učinak (9). Degeneracija diska je povezana sa sniženim izražajem miRNA-21, a njen egzosomski prijenos u stanicama nukleusa pulposusa aktivira PI3K/Akt put i koči apoptozu i usporava degeneraciju diska (10).

Nuklearni faktor NRF2 je zajednički regulator više endogenih antioksidantnih sustava u stanici (glutation, peroksidaze, itd), a u životinja s izbačenim genom za NRF2 ubrzana je degeneracija diskova, povećava apoptoza te oksidativni stres u diskovima (11). Povećani oksidativni stres se povezuje s povećanim brojem „ostarjelih“ (senescentnih) stanica i kataboličkim fenotipom u disku (12). Genistein je izoflavon soje koji koči apoptozu, smanjuje izražaj nozogenih metaloproteinaza preko pojačavanja NRF2-izražaja (13). Slično tome tvar kinsenosid koji aktivira NRF2-put usporava razvitak degeneracije diska u animalnom modelu (14).

Raščlanjivanjem obrazaca reagiranja na oscilatorne promjene endogenih fizioloških čimbenika u različitim stanjima utvrđena je pravilnost fiziološki korisnih (anabiotičkih) odnosno štetnih (katabiotičkih) učinaka. Blaga odstupanja od referentnih vrijednosti pojedinih čimbenika (primjerice glikemija, temperatura, osmolalnost, itd) povećavaju funkcionalno-dinamičku sposobnost organa/funkcijskoga sustava (15). Dakle, stanovita manja odstupanja, i smanjenje i povećanje (dakle, i hipo-..., i hiper-...) djeluju anabiotički, a veća odstupanja tih istih fizioloških čimbenika proizvode katabiotičke učinke (gubitak biofizičkih svojstava, kataboličku reakciju, fibroza, energijski manjak, smrt stanica, itd). Ta nelinearna pojava fiziološkoga hormetičkog reagiranja opisana je „krivuljom zrcalnoga J“ (engl. „mirror J curve“), a prema dostupnim podacima čini se da vrijedi kao opće pravilo za većinu fizioloških čimbenika. Učinci izvanjskih poticaja (opterećenje, prenaprezanja, nokse, itd.) se superponiraju na temeljno nelinearnu fiziologiju, a naglim prekoračivanjem fiziološke norme nastaju neposredni štetni učinci.

Rezultati objavljenih fizikalnih postupaka liječenja upućuju na vrlo osjetljiv međuodnos pokrenutih anabiotičkih i katabiotičkih procesa, dakle, korisnih odnosno štetnih učinaka samog postupka. Nekoliko primjera iskustveno potvrđuje da se pod stanovitim uvjetima može potaknuti prevaga anabiotičkih učinaka u kliničkim i animalnim modelima. Posebnim vježbanjem lumbalnog dijela uz otpor (engl. lumbar extension resistance exercise) se može postići povoljan učinak na bol u donjim leđima (engl. low back pain), pri čemu autori naglašavaju veli ko opterećenje malog volumena i niske frekvencije u metodi kao način sa koji vjeruju da „postišu cijeljenje/regeneraciju intervertebralnoga diska“ Pregledom literature Belavy i sur (16) su utvrdili da sportske aktivnosti kao „trčanje i uspravni sportovi izdržljivosti proizvode benefit (ili u najmanju ruku ne štete) intervertebralnim diskovima, a plivanje, baseball,

dizanje utega, veslanje i jahanje konja povećavaju vjerojatnost degeneracije diska". Cochraneova raščlamba 32 studije s 2628 bolesnika 2016. godine je utvrdila da su kontrolirane motoričke vježbe „vjerojatno učinkovitije“ u odnosu na druge postupke liječenja boli u donjim leđima (17). JA Hayden 2005. godine je objavio Cochraneov pregled 61 studije s 6390 bolesnika s porukom da „izgleda da terapija vježbom je u stanovitoj mjeri učinkovita u poboljšanju funkcija u odraslih s bolovima u donjim leđima“ u odnosu na druga liječenja (18). Metaanaliza 53 studije s 4717 bolesnika upućuje na „jaki dokaz da stabilizacijske vježbe su dugoročno učinkovitije od bilo koje drugog oblika vježbi“ (19). Fizičko vježbanje u štakorskom modelu potiče regeneraciju intervertebralnih diskova, a pozitivni učinak ovisi o „anatomskoj lokalizaciji i tkivnim karakteristikama u primijenjenim pokusnim uvjetima“ (20). Prema načelima odnosa nelinearnog zrcalnog-J odnosa anabiotičkih i katabiotičkih procesa (15) gornji nalazi su predvidivi i u skladu s hormetičkim učincima dijela opterećenja tijekom vježbi (blaga odstupanja). Postignuti i kvantitizirani ishodi u velikoj mjeri ovise o ulaznim, teško kontroliranim uvjetima u kompleksnom modelu (homogenost opterećenja i skupina, varijabilnost provođenja ispitivanja, itd.), a unatoč varijabilnosti autori nalaze odgovarajući klinički povoljan učinak u skupinama bolesnika.

Literatura

1. Gamulin S, Jelavić N, Kovač Z. Bolest. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, urednici. Patofiziologija: knjiga prva. 8. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str 43
2. Gamulin S, Kovač Z. Odnos zdravlja i bolesti. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, urednici. Patofiziologija: knjiga prva. 8. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str 26
3. Bailey JF, Miller SL, Khieu K, O'Neill CW, Healey RM, Coughlin DG, et al. From the international space station to the clinic: how prolonged unloading may disrupt lumbar spine stability. *Spine J.* 2018; 18 (1): 7-14.
4. Steele J, Bruce-Low S, Smith D, Osborne N, Thorkeldsen A. Can specific loading through exercise impart healing or regeneration of the intervertebral disc? *Spine J.* 2015; 15: 2117-21.
5. Bailey JF, Hargens AR, Cheng KK, Lotz JC. Effect of microgravity on the biomechanical properties of lumbar and caudal intervertebral discs in mice. *J Biomech.* 2014; 47(12): 2983-8.
6. Hämmäläinen O, Vanharanta H, Kuusela T. Degeneration of cervical intervertebral discs in fighter pilots frequently exposed to high +Gz forces. *Aviat Space Environ Med.* 1993; 64 (8): 692-6.
7. Wu D, Zheng C, Wu J, Huang R, Chen X, Zhang T, et al. Molecular Biological Effects of Weightlessness and Hypergravity on Intervertebral Disc Degeneration. *Aerosp Med Hum Perform.* 2017; 88 (12): 1123-8.
8. Chen WK, Yu XH, Yang W, Wang C, He WS, Yan YG, et al. lncRNAs: novel players in intervertebral disc degeneration and osteoarthritis. *Cell Proliferation.* 2017; 50: e12313. <https://doi.org/10.1111/cpr.12313>

9. Zhao K, Zhang Y, Kang L, Song Y, Wang K, Li S, et al. Epigenetic silencing of miRNA-143 regulates apoptosis by targeting BCL2 in human intervertebral disc degeneration. *Gene*. 2017; 628: 259-66.
10. Cheng X, Zhang G, Zhang L, Hu Y, Zhang K, Sun X, et al. Mesenchymal stem cells deliver exogenous miR-21 via exosomes to inhibit nucleus pulposus cell apoptosis and reduce intervertebral disc degeneration. *J Cell Mol Med*. 2018; 22(1):261-76.
11. Tang Z, Hu B, Zang F, Wang J, Zhang X, Chen H. Nrf2 drives oxidative stress-induced autophagy in nucleus pulposus cells via a Keap1/Nrf2/p62 feedback loop to protect intervertebral disc from degeneration. *Zehav. Cell Death and Disease* 2019; 10:510 <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1701-3>
12. Dimozi A, mavrogonatou E, Sklirou A, Kletsas D. Oxidative stress inhibits the proliferation, induces premature senescence and promotes a catabolic phenotype in human nucleus pulposus intervertebral disc cells. *Eur Cell Mater*. 2015; 30: 89-102.
13. Wang K, Hu S, Wang B, Wang J, Wang X, Xu C. Genistein protects intervertebral discs from degeneration via Nrf2-mediated antioxidant defense system: An in vitro and in vivo study. *J Cell Physiol*. 2019 Feb 18. doi: 10.1002/jcp.28301. [Epub ahead of print]
14. Wang Y, Zuo R, Wang Z, Luo L, Wu J, Zhang C, et al. Kinsenoside ameliorates intervertebral disc degeneration through the activation of AKT-ERK1/2-Nrf2 signaling pathway. *Aging (Albany NY)*. 2019 Sep 23;11(18):7961-77. doi: 10.18632/aging.102302.
15. Sedlić F, Kovač Z. Non-linear actions of physiological agents: Finite disarrangements elicit fitness benefits. *Redox Biology* 2017; 13: 235-43.
16. Belavy DL, Albracht K, Bruggemann GP, Verqroesen PP, van Dieën JH. Can Exercise Positively Influence the Intervertebral Disc? *Sports Med* 2016, 46:473-85.
17. Saragiotto BT, Maher CG, Yamato TP, Costa LO, Costa LC, Ostelo RW, et al. Motor Control Exercise for Nonspecific Low Back Pain: A Cochrane Review. *Spine* 2016; 41 (16):1284-95.
18. Hayden JA, van Tulder MW, Malmivaara A, Koes BW. Exercise therapy for treatment of non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20,(3).CD000335.
19. DE Smith, Littlewood C, May S. An update of stabilisation exercises for low back pain: a systematic review with meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014; 15:416.
20. Sasaki N, Henriksson HB, Runesson E, Larsson K, Sekiguchi M, Kikuchi S, et al. Physical exercise affects cell proliferation in lumbar intervertebral disc regions in rats. *Spine* 2012; 37(17):1440-7.